AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN
Vorstand: Professor Dr. Georg Magnus

Der osmotische Druck bei der Entzündung und dessen Messung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christian Funk
aus Irgertsheim bei Ingolstadt
1940

AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN
Vorstand: Professor Dr. Georg Magnus

Der osmotische Druck bei der Entzündung und dessen Messung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Christian Funk
aus Irgertsheim bei Ingolstadt
1940

Druck: Verlagsbuchdruckerei K. Müller vorm. Fr. Feuerlein, Roth bei Nürnberg.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:

Dozent Dr. Schörcher

Correferent:

Professor Dr. Georg Magnus

Tag der mündlichen Prüfung: 18. November 1940

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern und Gönnern
in Dankbarkeit gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0110

Das klinische Bild der Entzündung mit den Kardinalsymptomen rubor, tumor, calor, dolor ist ältestes ärztliches Erfahrungsgut (Celsus), dem später als fünftes Zeichen die functio laesa hinzugefügt wurde. Diese rein beschreibende Definition des Entzündungsbegriffes hat sich beinahe unverändert durch die Jahrhunderte erhalten. Es ist der Pathologischen Anatomie noch nicht gelungen, eine allgemein gültige und von der überwiegenden Mehrzahl der Forscher gebilligte Erklärung des Entzündungsbegriffes zu geben. „Jeder Pathologe hat über die Entzündung sein eigenes Glaubensbekenntnis" (Aschoff).

Die im vorigen Jahrhundert von der Physik dargebotene Methodik der mikroskopischen Untersuchung hat in ihrem Wesen begründete Grenzen des Anwendungsbereiches, die ungleich enger gezogen sind als die Umrisse jener primären Entzündungsvorgänge, deren Bedingungen und deren Wesen neuerdings Gegenstand der Forschung sind. Es gilt, jene unsichtbaren Prozesse zu ergründen, die den im Mikroskop gesehenen morphologischen Veränderungen zugrunde liegen. Die Aussichten in dieser Beziehung sind durchaus nicht ungünstig. Der Erfolg versprechenden physikochemischen Methodik sind, wenn auch noch bescheidene, so doch recht aufschlußreiche Einblicke in die fraglichen unsichtbaren Gebilde mit ihrem normalen und krankhaften Bestand an Kolloiden, Molekülen und Ionen gelungen, die im Mikroskop homogen und daher morphologisch leer erscheinen. Der Cellularpathologie ist die Molekularpathologie (Schade) unterstützend und ergänzend zur Seite getreten .

Wenn im folgenden eines jener molekularpathologischen Probleme, die Rolle des osmotischen Druckes bei der Entzündung, herausgegriffen und abgehandelt wird, so ist schon in der Umgrenzung und Abgrenzung der Aufgabe eine gewisse Willkür nicht zu verkennen. Ein einigermaßen abgerundetes und erschöpfendes Bild des Problems und der bisher erzielten Forschungsergebnisse ist nicht zu entwerfen, ohne zugleich auch auf die entsprechenden und zum Teil erst im Zusammenhang damit erforschten normalen Eigenschaften und Vorgänge des Organismus einzugehen und das Krankhafte des Geschehens vom Gesunden aus zu betrachten.

Es liegt im Wesen jenes mikroskopisch unsichtbaren inter- und intracellulären chemischen und physikalischen Betriebes begründet, daß ein Vorgang den anderen in Richtung, Geschwindigkeit und Ausdehnung des Ablaufes beeinflußt, ihn hemmt oder antreibt, ihn einschränkt oder ausweitet, sodaß die Berührung dieser Prozesse, soweit sie kausal oder sukzessiv Beziehung zum osmotischen Druck haben, nicht zu entbehren sein wird.

Schließlich ist es durchaus nicht verfrüht, das Problem unmittelbar den Bedürfnissen der Diagnostik und Therapie gegenüberzustellen und die bisherigen Ergebnisse bezüglich ihrer praktischen Auswertbarkeit für klinische Zwecke zu beleuchten, wenn auch die Resultate in dieser Hinsicht recht bescheiden bleiben müssen.

Nach Ostwald ist der kolloide Zustand des Eiweißes des Blutes und der Gewebssäfte, des Eiweißes und der Lipoide der Zelle „integrierende Vorbedingung für das Auftreten biologischer Erscheinungen". Keine andere Schädigung ist so schwer wie eine Minderung oder Aufhebung der kolloiden Unversehrtheit der Zelle. Man kann die Zelle durch irgendwelche Mittel bis zur mikroskopischen Unkenntlichkeit zerstören, immer bleiben noch Funktionsreste erhalten, vor allem die Zellatmung. Andererseits kann ohne jegliche mikroskopisch sichtbare Veränderung der Zelle mit einem Schlag jede Funktion vernichtet werden, dann nämlich, wenn der äußerst labile Kolloidzustand gestört oder gar aufgehoben wird.

Gerade die Gegenüberstellung der für den geregelten Ablauf biologischer Erscheinungen fundamentalen Bedeutung der kolloiden Integrität der Zelle mit dieser letztgenannten Labilität aller Kolloide macht feinst abgestimmte Regulationsmechanismen des Körpers verständlich und erklärt vollauf ein Höchstmaß von entsprechenden Schutzeinrichtungen und deren ungemein exaktes Arbeiten im Dienst der Erhaltung der Eukolloidität (Schade).

Die Zelle stellt im Zusammenhang mit den sie umspülenden Flüssigkeiten eine Art osmotischen Systems dar, da sie von Kolloidhüllen umgeben ist, die grob gesprochen als semipermeable Membranen aufzufassen sind. Dabei ist dieses „semipermeabel" im weiteren Sinne dahin zu verstehen, daß mit dem Wasser auch bestimmte gelöste Stoffe durch die Zellwand gelangen. Hauptsächlich in Form von Wasserverschiebungen gelten demnach an diesen Membranen die Gesetze der Osmose. Steigt die Konzentration der umspülenden Flüssigkeiten durch Anhäufung osmotisch wirksamer Stoffe, so tritt aus der Zelle Wasser aus, sie schrumpft, erniedrigt sich die Konzentration der Umgebung, so erfolgt Blähung der Zelle unter Wasseraufnahme. Wird der reversible Grad derartiger Volumenänderungen

d. h. die osmotische Resistenz der Zellen überschritten, so kommt es zur Zerstückelung der Protoplasmamasse, zur Plasmolyse.

Bekanntlich ist der osmotische Druck eine Funktion der Summenzahl sämtlicher gelöster Teilchen, ganz gleich, welche Masse sie haben. Die winzigen Ionen sind osmotisch ebenso wirksam wie die weit größeren Kolloide. Wesentlich für die osmotische Wirksamkeit ist die Molekularbewegung (van't Hoff).

Im Blutplasma sind etwa 9,8% gelöster Stoffe enthalten, sie verteilen sich derart, daß 9% auf Eiweiße entfallen, während nur 0,8% anorganische Bestandteile vorhanden sind. Bei dem hohen Molekularwicht der Eiweißkörper ist trotz der Masse ihre Teilchenzahl verschwindend klein gegenüber der Zahl der unendlich viel kleineren anorganischen Moleküle und Ionen. Es ist daher nicht verwunderlich, daß die Entfernung des Eiweißes aus dem Blutplasma den osmotischen Druck kaum verändert. Aehnlich sind auch in den Gewebssäften die Elektrolyte die Hauptträger osmotischer Energien.

Der gesunde Organismus verfügt über die ans Wunderbare grenzende Kunst, die Anzahl aller in den Säften gelöst enthaltener Teilchen (Ionen, Moleküle und Kolloide) pro Volumeneinheit mit Ausnahme von Schwankungen minimaler Breite konstant zu erhalten. Es herrscht osmotische Isotonie, deren Grenze in den Gefrierpunktswerten von $\Delta = -0{,}55^{\circ}$ bis $-0{,}58^{\circ}$ gegeben ist. Diese osmotische Isotonie der Gewebssäfte ist um so auffälliger, als gerade durch die Funktion der Zellen, durch Resorption, durch Assimilation und Dissimilation, durch Sekretion usw. dauernd Störungen dieses physikochemischen Grundwertes herbeigeführt werden. Infolge der dialytischen Eigenschaft der Kapillarwände, die im Normalzustand für Wasser und alles Echtgelöste durchgängig, dagegen einem Austritt von Kolloiden aus dem Blut hinderlich sind, gewinnt der Gewebssaft Anschluß an die osmotischen Verhältnisse des Blutes, die mit gleicher Konstanz den Wert von $\Delta = -0{,}56^{\circ}$ einhalten.

Es sind in der Hauptsache die Ausscheidungsorgane, die zusammen mit den Nerven die Regulierung der osmotischen Isotonie durchführen. Die gesunde Niere trifft mit unfehlbarer Sicherheit eine Auswahl nicht nur der nicht mehr verwertbaren, sondern auch der osmotisch überschüssigen und daher schädlichen Bestandteile des Blutes, die Lunge raucht die auch in osmotischer Beziehung nicht unbedeutende Kohlensäure mit jedem Atemzuge ab.

Bei der Durchführung dieser Aufgaben sind die genannten Ausscheidungsorgane auch zu erstaunlichen Leistungssteigerungen befähigt, soweit Bedürfnisse des Gesamtkörpers dies erforderlich machen. Besteht jedoch in diesem oder jenem Organ oder gar Ge-

websbezirk die Gefahr einer bedenklichen Anhäufung osmotisch wirksamer Substanzen, etwa durch einen gesteigerten Eiweißzerfall oder durch einen erhöhten Betriebsstoffwechsel, so liegt jener hypertonische Herd schon rein örtlich nicht mehr in der Reichweite der osmoregulatorischen Ausscheidungsorgane.

Hier setzt eine osmotische Innenregulierung ein, die eine der wichtigsten „Organfunktionen des Bindegewebes" (Schade) darstellt. In den geräumigen zwischenzelligen Kolloidlagern gehen durch Adsorption, chemische Umwandlungen und Pufferung mannigfache Prozesse vor sich, die der Erhaltung der osmotischen Isotonie dienen. Um mit Sicherheit die einzelne Zelle vor der Schädigung zu bewahren, übernimmt das Bindegewebe — gewissermaßen als eine Art Notfallfunktion — in seinen extracellulären Kolloidmassen die erste momentan nötige grobe Regulierung, die erst später, wenn die größte Gefahr für das Leben der Zelle vorübergegangen ist, von der Feinregulierung der Ausscheidungsorgane abgelöst wird. Ueber den Umfang dieser innenregulatorischen Fähigkeit kann man sich eine kleine Vorstellung machen, wenn man die Tatsache bedenkt, daß selbst bei totaler Anurie im Blut erst nach 2—3 Tagen eine osmotische Hypertonie aufzutreten pflegt.

Die osmotischen Verhältnisse der Gewebssäfte sind aufs engste verbunden mit weiteren physikochemischen Grundwerten. So beobachten wir in den Körpersäften des Gesunden eine fast absolute Konstanz der wichtigen H- und OH-Ionen, obwohl bei sämtlichen Lebensvorgängen fortwährend sauere und basische Valenzen entstehen. Die Erhaltung einer konstanten Wärme, die Isothermie, verbürgt eine wichtige Vorbedingung für die optimale Ablaufgeschwindigkeit chemischer Umsetzungen. Die Na-K-Ca-Isoionie im ungefähren molekularen Verhältnis von 100:2:2 sowie die Konstanz der ungesättigten Quellungskräfte der Kolloide, die Isoonkie, auf der Höhe von P_{onk} = 2,3 — 2,7 cm Hg seien nur nebenbei erwähnt, da sie nur mittelbare Beziehungen zum osmotischen Druck besitzen.

Die örtlichen Abweichungen der osmotischen Druckverhältnisse von der allgemeinen Isotonie der Körpersäfte bei der Entzündung stellen ein umfangreiches Problem dar, das sich weitgehend mit dem Entzündungsproblem als solchem überschneidet. Noch steht die Definition des Entzündungsbegriffes aus. Dies hat seinen Grund wohl darin, daß es bislang noch nicht gelungen ist, jene Minimalbedingungen ausfindig zu machen, die ein entzündliches Agens im Anfangsstadium erfüllen muß, um jene bekannten von Celsus zuerst beschriebenen Kardinalsymptome hervorzurufen. Sicher ist, daß der Abwehrkampf — um einen solchen handelt es sich zweifellos bei der

Entzündung — durch den Gefäß-Bindegewebsapparat auf seiten des Organismus ausgetragen wird und daß „das Kampffeld der Entzündung das Mesenchym ist". (Schade).

Schon Koranyi spricht von einer Erhöhung des osmotischen Druckes der Körpersäfte bei der Entzündung und bringt diese in Verbindung mit einem krankhaft erhöhten Stoffwechsel der Gewebe. Namhafte Forscher haben später die Tatsache der Stoffwechselsteigerung bei der Entzündung zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht und auf Grund von Experimenten übereinstimmend eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches bis zu 100% festgestellt (Groll, Geßler, Gionotti). Diese Ergebnisse sind gleichbedeutend mit der schon älteren Beobachtung, daß der Sauerstoff aus Pneumothoraxgasen rasch völlig verschwindet, wenn gleichzeitig eine Pleuritis im Entstehen begriffen ist. Mit den entstehenden Endprodukten der entzündlichen Stoffwechselsteigerung befaßte sich vor allem Bricker. Er fand, daß dem vermehrten Sauerstoffverbrauch keineswegs auch eine angemessene Bildung von Kohlensäuere entspricht. Im einzelnen zeigte sich, daß schon in den ersten Stunden der Entzündung die höheren Kohlehydrate im allgemeinen nur bis zur Monosaccharidstufe aufgespalten werden. Der ebenfalls sehr frühzeitig einsetzende verstärkte Abbau der Eiweiße zeigt, so ließ sich nachweisen, eine Verminderung tieferer Stufen der oxydativen Aufspaltung zugunsten übermäßiger Anhäufung initialer Abbauprodukte.

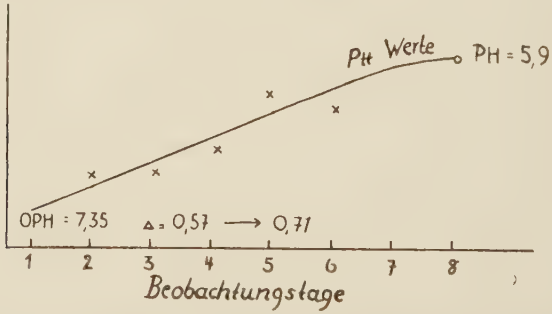
Jener Uebergang vom normalen zum pathologisch gesteigerten Stoffwechsel ist jedoch zu unmerklich, als daß er in seinen anfänglichen Bedingungen mit unseren bisherigen Erkennungsmethoden voll durchschaut werden könnte. Das früheste mit ihm zweifellos in unmittelbaren Zusammenhang zu bringende Symptom ist das physikochemisch bereits vor Einsetzen klinischer Entzündungszeichen einwandfrei nachweisbare Mehrauftreten von Säuere, die H-Hyperionie. Die chemische Eigenart der Zellhaut wird weitgehend beeinflußt von dem Zellstoffwechsel und ist je nach den Produkten desselben variabel. Anhäufung unvollständiger Abbauprodukte, insbesondere von Säueren z. B. von Milchsäuere, eines wichtigen Zwischengliedes des Kohlehydratstoffwechsels, steigert die Durchlässigkeit biologischer Membranen. Und es ist nicht anders denkbar, als daß der einmal entfachte Stoffwechselbrand zu dystonischen Veränderungen sowohl in den Zellen als auch in den Fasergebilden und in der homogenen Grundsubstanz führt.

Die erhöhte Stoffwechseltätigkeit ist durchaus nicht als eine in jeder Hinsicht zweckmäßige Aeußerung des entzündeten Gewebes zu betrachten. Sie liegt vorwiegend in der Richtung des Abbaues und stellt zudem dabei oft nur eine unvollständige Verbrennung dar.

Hochmolekulare Körper werden in zahlreiche kleine, zum Teil auch zu Ionen gespalten. An Stelle des einen osmotisch wirksamen großen Teilchens resultieren ungleich viel mehr osmotisch nicht minder wirksame kleinere Teilchen. In rascher Folge muß daher im Zellinneren der osmotische Druck ansteigen. Die gleichen Prozesse spielen sich im extracellulären Raum ab.

Es ist klar, daß diese physikalische Veränderung nur sekundärer Natur ist. Weiterhin steht fest, daß erst eine gewisse Zeit verflossen sein muß, ehe der entzündliche Stoffwechselbrand eine osmotisch meßbare Höhe erreicht hat, zumal ja auch vorher die Kompensationsbreite der oben angeführten lokalen Innenregulation erschöpft sein muß, bevor die immerhin noch verhältnismäßig groben physikochemischen Meßmethoden Aenderungen aufzeigen können.

Schade, dem bisher erfolgreichsten Forscher auf molekularpathologischem Gebiet, ist es wiederholt gelungen, die Erstsymptome der Entzündung in exakten physikochemischen Messungen sicherzustellen. Er bewerkstelligte die Gewinnung des Untersuchungsmaterials in der Art, daß er bei Hunden gläserne Hohlkugeln mit durchlöcherten Wandungen im Unterhautbindegewebe zur aseptischen Einheilung brachte, um dann laufend aus diesen Hohlkugeln den sich dort ansammelnden Gewebssaft durch Punktion zur Untersuchungskontrolle zu gewinnen. Die einschlägigen Ergebnisse des am besten gelungenen Versuches dieser Art sind in der folgenden Abbildung veranschaulicht.



Der Versuch erstreckt sich über 8 Beobachtungstage, die Entzündung wurde anläßlich einer Punktion durch Streptokokkeninfektion hervorgerufen. Das Großartige an dieser Versuchsanordnung war die Möglichkeit, die laufende physikochemische Untersuchung des Gewebssaftverhaltens bereits 2 Tage vor dem klinischen Einsetzen der Entzündung vornehmen zu können. Der osmotische Druck hielt sich bis zum 4. Tag noch im Bereich normaler Werte (Δ = —0,57°), stieg dann aber in den nächsten Tagen an bis

$\Delta = -0{,}71^{0}$. Die aktuelle Reaktion des Gewebssaftes war entsprechend dem vermehrten Anfallen sauerer Stoffwechselzwischenprodukte bereits beim klinischen Beginn der Entzündung, am 3. Tag, deutlich azidotisch.

Im Stadium der voll ausgeprägten klinischen Entzündungssymptome sind die osmotischen Druckverhältnisse mittels kryoskopischer Mikromethoden exakt zu beobachten und zu messen. Man findet bei stürmischen Entzündungen Druckanstiege von etwa 7 Atmosphären bis zu 17 und darüber entsprechend der Vermehrung der Gefrierpunktserniedrigung von normal $\Delta = -0{,}56^{0}$ bis $\Delta = -1{,}4^{0}$ und darunter.

Sämtliche fixen Zellen im Entzündungsbereich sowie die inzwischen zugewanderten weißen Blutkörperchen und Wanderzellen werden von der Stoffwechselsteigerung erfaßt. Das Zentrum des Entzündungsherdes stellt schließlich eine Art Brandstätte dar. Eingewanderte Leukozyten tragen in ihren Zelleibern reichlich Fermente an den entzündlichen Herd heran. Proteolytische Fermente spalten die Eiweißkörper zu Albumosen, Aminosäueren und deren verschiedenartigen Abbauprodukten, Fette und Zucker werden durch Lipasen bzw. durch glykolytische Fermente zerlegt. Es ist nicht verwunderlich, daß in der Umgebung derart überstürzter chemischer Prozesse die Zellen rasch absterben und die Gewebsstruktur, wie das Mikroskop zeigt, schnellstens einschmilzt. Die Abszeßbildung ist häufig das Endresultat dieses Vorganges. Dabei ist die stoffwechselsteigernde Wirkung nicht etwa nur an das Leben der Zellen gebunden. Durch den Zerfall abgestorbener Zellen wird ein neuer Schub von Fermenten frei, die im Gewebssaft als Autolyse von neuem den Brandherd schüren und unterhalten. Die Dystonie und die Dysionie der sich anhäufenden unvollständigen Abbauprodukte bildet einen neuen entzündlichen Reiz und verbindet so die gesamten chemisch-biologischen Vorgänge unter einander zu einem circulus vitiosus.

Ist so im Hauptgebiet der Entzündung die enorme Abweichung der osmotischen Spannung von normalen Verhältnissen durchaus verständlich, so liegt andererseits sehr nahe, daß derartige Hypertonien auch nicht ohne Einfluß auf die Umgebung bleiben können.

Rein nach physikalischen Gesetzen der Diffusion und Osmose setzt in dem hypertonischen Bezirk eine gesteigerte Aspiration von Flüssigkeit ein mit dem Bestreben, die hohe Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen zu verdünnen. Nur wenig später wandert das entstandene entzündliche Oedem in die noch unveränderte Peripherie ab, wo es Anschluß an den Blut- und Lymphstrom gewinnt.

Bei der Frage nach der Entstehung des entzündlichen Oedems aus dem Kapillarinhalt ist die Bedeutung der osmotischen Drucküberhöhung durchaus zu überlegen und in Rechnung zu ziehen. Wenn auch immer nur ein kleiner Bruchteil, wie später zu zeigen sein wird, an den kleinsten Gefäßen zur Wirksamkeit gelangen kann, so reicht dieser bei der beträchtlichen Höhe der Hyperosmie im Entzündungszentrum immerhin aus, um Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe zu aspirieren.

Diese Erklärung der Entstehung des entzündlichen Oedems vertrat bereits Koranyi und durch ihn fand zum ersten Mal eine schon Virchow geläufige Vorstellung ihre physikalische Begründung, nämlich die, daß „nicht die Aktion des Herzens (der Blutdruck) es sei, welche das Exsudat aus dem Blut hinaustreibt, sondern die Aktion der Gewebselemente, welche es herauszieht" (Virchow, Handb. d. Spez. Pathol. u. Ther., 1. Bd. 1854, S. 63). Es ist jedoch nicht so, daß die Hyperosmie allein und immer die Entstehungsursache des entzündlichen Oedems darstellt. Weiter unten wird auf dieses Problem noch zurückzukommen sein.

Die Messung des osmotischen Druckes läßt sich meist exakt ausführen im Zentrum des Entzündungsherdes, am Beispiel des Furunkels am Ort der Eiterbildung. Im angrenzenden Entzündungswall herrscht starke Hyperämie, sodaß zuverlässige Messungen meist von vorneherein an der nicht einwandfreien Gewinnung des Untersuchungsmaterials scheitern. In der ödematösen Randzone sind durchaus wieder brauchbare Meßresultate zu erzielen. In dieser Reihenfolge ausgeführte Messungen ergeben ein verhältnismäßig steiles osmotisches Druckgefälle vom Zentrum zur Peripherie hin, das jedoch noch weit über die Grenzen des im mikroskopischen Bild als entzündlich verändert kenntlichen Bezirkes hinausgreift. Wie die deutlich meßbare Herabsetzung der Elastizität beweist, ist selbst in einer weit peripher gelegenen, klinisch unveränderten Zone, dem Bezirk des latenten Oedems, die Eukolloidität des Gewebes infolge osmotischer und anderer Schädigungen gestört.

Bei der Bewertung der osmotischen Meßresultate ist daran zu denken, daß sie stets nur den trotz der sofort einsetzenden Ausgleichsbestrebungen verbleibenden Rest der osmotisch wirksamen Teilchenvermehrung aufzeigen. Der Flüssigkeitszustrom zum hypertonischen Herd, der zusammen mit der Hyperämie und Exsudation klinisch als „tumor" imponiert, sowie der Abtransport hypertonischen Gewebssaftes nach Orten normaler Spannung sind die wichtigsten Kompensationseinrichtungen dieser Art.

Die Schwellung des Gewebes wirkt sich insofern sehr bald un-

günstig auf das umgebende Gefäßsystem aus, als sie auf Abschnitte des geringsten Binnendruckes, auf Kapillaren und Venen, im äußersten Fall auch auf die kleinsten Arterien komprimierend wirkt und so an umschriebener Stelle eine Art „graue Hepatisation" hervorruft. Vor allem wenn der entzündliche Herd ringsum von starren Gewebswänden eingemauert ist und über keine Ausweichmöglichkeiten für Drucküberhöhungen verfügt, reicht die entstandene Gewebsspannung bald zur Ueberwindung des Blutdruckes ($^1/_6$ — $^1/_5$ Atm.) aus. Es kommt folglich nach der anfänglichen entzündlichen Hyperämie zur Stase und damit zur Begünstigung der ohnehin schon eingeleiteten Nekrose.

Die normalen Abfluß- und Austauschwege für die Gewebsflüssigkeit sind die Blut- und Lymphbahnen. In dem zuletzt geschilderten Fall übermäßigen osmotischen Druckes fällt natürlich auch diese Funktion der Kapillaren aus und zwar zuerst der Abtransport der Stoffwechselschlacken, da die Venen und der venöse Schenkel der Kapillaren infolge ihres geringen hydrodynamischen Binnendruckes am leichtesten der ringsum einwirkenden Kompression erliegen. Je langsamer aber der Blutstrom wird und je mehr er schließlich ganz ausfällt, umso wichtiger werden die Lymphbahnen für die Entlastung des Entzündungsherdes.

Für die physiologische Lymphbildung in tätigen Organen ist erwiesen, daß neben der erhöhten Blutdurchströmung die gesteigerte Zelltätigkeit von Bedeutung ist. Gerade diese Tatsache trifft auch bei der Entzündung zu und führt zur Hypertonie, die der vermehrte Lymphstrom zu beseitigen sucht. Die entzündliche Lymphe enthält neben Zellen verschiedenster Herkunft und neben alterierten Eiweißkörpern alle jene Spalt- und Zerfallsprodukte des entzündlichen Stoffwechselbrandes. Nach Messungen von F. Botazzi wird in der abfließenden Lymphe stets eine Hypertonie ($\triangle = -0{,}61^0$ bis $\triangle = -0.64^0$) gefunden, womit der Nachweis erbracht ist für die auf diesem Weg stattfindende Bekämpfung der örtlichen Entzündungshyperosmie.

Der Verlauf der Entzündung ist weitgehend vom Verlauf dieses Kampfes abhängig. Eine leicht verständliche Ueberbeanspruchung des Lymphsystems läßt so nicht selten die Lymphbahnen und Lymphdrüsen selber in Entzündung geraten. Ausgedehnte Incisionen, die ihren vollen Zweck nach früheren Ausführungen nur dann ganz erfüllen, wenn sie sich mindestens über den gesamten klinisch veränderten Bezirk erstrecken, führen durch Entspannung des Entzündungsherdes zur Entlastung der Lymphwege und verhindern so das Uebergreifen auf die Lymphdrüsen und deren Vereiterung.

Der bei weitem entscheidendste Faktor in der Bekämpfung der Entzündung ist zweifellos die Hyperämie. Der Stoffwechselbrand mit seiner Tendenz, den Ausgleichsregulationen zum Trotz alle physikochemischen Grundwerte, die dem Bindegewebsraum vom Blute her mitgeteilt sind, ins Uferlose zu verändern, findet eine mächtige Gegenwehr in dem vermehrt heranflutenden Blut, das bestrebt ist, mit seinem Strom die im Uebermaß sich bildenden Stoffe aus dem gefährdeten Bezirk wegzuschaffen und den Ausscheidungs- und Entgiftungsorganen zuzuführen. Entscheidend für den Erfolg des Gefäßsystems ist, daß ihm eine genügende Annäherung vor allem der osmotischen Verhältnisse des Entzündungsherdes an die normalen Werte noch rechtzeitig gelingt. Hat die osmotische Gewebsspannung einmal ein gewisses Maß erreicht und ist der Entzündungsbezirk gar noch ringsum von starren Wänden umgeben wie etwa eine Osteomyelitis, eine Pulpitis oder eine Nagelbettentzündung, dann erlahmt die Tätigkeit des Blutes unter der einsetzenden Gefäßkompression und, wenn die Lymphversorgung des betreffenden Gebietes nicht sehr gut ist, ist an eine restitutio ad integrum nicht mehr zu denken.

Ist die Entzündung in Bezirken lokalisiert, die wohl von halbstarren Gewebssystemen abgeschlossen sind, aber immerhin dazwischen noch Möglichkeiten zum Ausweichen offen lassen, wie etwa in Fascienlogen der Extremitäten oder im Unterhautzellgewebe, dann ist jene Erlahmung beinahe ebenso bald erreicht. Die enorme Ueberhöhung des osmotischen Druckes schiebt dann die Entzündung entlang den Gewebsspalten und Saftlücken vorwärts, eine spontane Entlastung ist erheblich erschwert, die Bedingungen der Phlegmone sind erfüllt.

Es sei noch ein Wort gesagt über die entzündliche Exsudation sowie über die Rolle, die der osmotische Druck hierbei spielt. Die Kapillarwand ist normalerweise für Wasser und echtgelöste Stoffe durchlässig, undurchlässig jedoch für Stoffe kolloider Größe, sie ist also eine Art Ultrafilter. Durch die Entzündung entwickelt sich nun eine hier nicht näher zu begründende Durchlässigkeit der Kapillarwände für Kolloide, die Ebbecke, Hoff und Leuwer mittels Farbstoffinjektionen demonstrierten. Nach Untersuchungen von Schade und seinen Mitarbeitern befindet sich das Eiweiß der Gewebe und der Körperflüssigkeiten im Zustand ungesättigter Quellung. Jener Druck, mit welchem es bestrebt ist, noch weiter Flüssigkeit aufzunehmen, sei es durch Hydratbildung oder Dispersitätserhöhung wird als onkotischer Druck bezeichnet. Im Blutplasma des Gesunden zeigt er den ziemlich konstanten Wert von etwa 2,5 cm Hg. Dieser Druck setzt sich normalerweise mit den hydrodynamischen Kräften des Blutdruckes auseinander, der in den Kapillaren als

dem Ort der Austauschvorgänge den gleichen Wert durchschreitet. Er wird, in der Strömungsrichtung des Blutes verfolgt, in der Kapillare zuerst unterlegen, später jedoch überlegen sein und dem entsprechend für die Austauschströmungen vom Blut zum Gewebe und wieder zurück das optimale Gleichgewicht bedingen. Es ist nicht schwer einzusehen, daß dieses Gleichgewicht bei der entzündlichen Eiweißpermeabilität der Kapillarwände bald erheblich gestört sein wird und zwar im Sinne einer Verminderung des onkotischen Druckes innerhalb der Kapillarwände und einer entsprechenden Vermehrung außerhalb derselben. Dieser Druckunterschied wird schließlich zur Bildung des entzündlichen Oedems führen.

Schade bezeichnete diesen ursächlichen Faktor bei der Exsudation als membranogene Hypo- bzw. Hyperonkie. Sie tritt in gleichsinnige Konkurrenz mit dem osmotischen Druck, sodaß die beiden Faktoren gegen einander abzuwägen sind.

Die Kapillarwände sind physikochemisch als Röhren von dialytischem Material zu betrachten. Sie sind daher höchst unvollkommen dazu geeignet, zwischen Bezirken verschiedener osmotischer Spannung als Scheidewände im Sinne der Semipermeabilität zu dienen, sodaß sich Druckunterschiede dieser Art an ihnen stets nur mit einem minimalen Teilbetrag in Geltung zu setzen vermögen. Im Zentrum akuter Entzündungen werden jedoch $\triangle$ -Werte bis zu -1^{0}, ja bis $-1{,}4^{0}$ gemessen. Bei derartigen Ueberdrucken reicht jener geringe Bruchteil aus, um Flüssigkeit aus dem Blut ins Gewebe hinüberzusaugen. Eine führende Rolle dieser Art der Oedementstehung ist, wie aus dem Dargelegten abzuleiten ist, natürlich an das tatsächliche Vorhandensein hoher osmotischer Hypertensionen gebunden. Sie trifft also nur für schwere stürmische Entzündungen und auch hier nur bevorzugt für die zentralen Bezirke zu. Die oben angeführte membranogene Hypoonkie ist ihrer Natur nach ganz allgemein Ursache entzündlicher Oedeme und bildet in dieser Eigenschaft eine von Fall zu Fall variierende Ergänzung der osmotischen Hypertonie, d. h. sie wirkt als führende Oedemursache bevorzugt in den peripheren Gebieten der Entzündung.

Bei den bisherigen Betrachtungen über die Rolle des osmotischen Druckes bei entzündlichen Vorgängen ist besonderes Gewicht gelegt auf die ursächliche Bedeutung der umschriebenen Stoffwechselsteigerung. Es fragt sich, ob dieser Stoffwechselbrand stets mit gleicher Heftigkeit Unordnung in den Ablauf der örtlichen Lebensvorgänge bringt, ob nicht auch ein mehr oder minder unauffälliges Fort-

glimmen des einmal entfachten Feuers Abwandlungen in den Folgen bedingt.

Jene enormen Hyperosmiewerte können natürlich nur für die akuten Entzündungen im fixen Gewebe zutreffen. Die chronischen Entzündungen haben ihre molekularpathologischen Besonderheiten. Es seien hier die unspezifischen übergangen, da all ihre Erscheinungen nur graduelle Abstufungen der bereits geschilderten Verhältnisse darstellen. Anders ist es bei den spezifischen Entzündungen. Ritter stellte bereits 1902 mittels Gefrierpunktsbestimmung fest, daß der osmotische Druck in kalten Abszessen durchaus normalen Werten entspricht. Spätere Forscher haben dies in vielfachen Messungen bestätigt gefunden. Die auch bei der tuberkulösen Entzündung gefundene, wenn auch nur geringgradige Ueberhöhung der H-Ionenkonzentration kann in gleicher Weise nur einer örtlichen Steigerung biochemischer Vorgänge entstammen. Diese ist jedoch ungleich kleiner als bei akuten Entzündungen und daher nicht in der Lage wie dort die osmotische Isotonie entgegen den sofort einsetzenden Ausgleichsmechanismen über den Haufen zu werfen. Sie macht sich wohl in der Azidose, aber nicht mehr im osmotischen Druck bemerkbar.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß im Tuberkel vorwiegend Lymphozyten zu finden sind. Diese verfügen nicht wie die Leukozyten über proteolytische Fermente (nachweisbar durch das negative Verhalten auf der Löfflerplatte). Dadurch bleiben umfangreiche nekrotische Eiweißmassen vom weiteren Abbau und der Verflüssigung verschont und im Zustand der Verkäsung sich selbst überlassen. Die Stoffwechselsteigerung ist daher nur unbedeutend, die osmotische Hypertension und mit ihr ein wichtiger ursächlicher Oedemfaktor kommen so gut wie ganz in Wegfall, was zusammen mit anderen Umständen zur protrahierten Entwicklung und Rückbildung der tuberkulösen Entzündung beiträgt.

Analoge Verhältnisse liegen bei der Lues vor. Mischinfektionen dagegen tragen wie klinisch so auch molekularpathologisch mehr die Zeichen akuter Entzündungen an sich. Ihr Ablauf ist ebenfalls mehr stürmisch.

An dieser Stelle sei nun auch die Beziehung des Entzündungsschmerzes zum osmotischen Gewebsdruck kurz gestreift. Bekanntlich verlaufen kalte Abszesse im allgemeinen schmerzlos, während die Beschwerden bei akuten Entzündungen oft bis zur Unerträglichkeit gesteigert sein können.

Ausgehend von den Erfahrungen der Schleich'schen Infiltrationsversuche und von dem diesbezüglichen Hinweis von Braun, mit Ausnahme von Nervenspezifika bestehe ein enger Zusammenhang der

anästhesierenden Eigenschaft der Lösungen mit deren Gefrierpunkt, prüfte Ritter 1902, ob ähnliche Vorgänge bei der natürlichen, entzündlichen Infiltration mitspielen. In Versuchen am eigenen Körper fanden er und andere, daß Injektionen immer dann Schmerzen auslösen, wenn die osmotische Spannung der Lösung von der des Serums abweicht, und zwar um so heftiger, je größer diese Differenz ist.

Wie weit noch manch andere Faktoren am Entzündungsschmerz ursächlich beteiligt sind, liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit. Hinzuweisen ist jedoch noch auf den sogenannten „klopfenden Schmerz". Von Blutdruckmessungen her ist es eine alltägliche Erfahrungstatsache, daß man bei Herstellung eines Gleichgewichtes zwischen dem Binnendruck einer pulsierenden Arterie und der Kompression der Recklinghausenschen Manschette das subjektive Gefühl des Klopfens hervorrufen kann. In diesem Zustand ist die Gefäßwand hochgradig entspannt, sodaß die Pulsation maximale Ausschläge bewirkt. Analoge Verhältnisse liegen jedenfalls auch dem pulssynchronen Zunehmen des Klopfschmerzes zugrunde. Erreicht die osmotisch und anderweitig bedingte Gewebsspannung einen bestimmen Grad (vielleicht erst durch Senken des betreffenden Gliedes), dann vertritt sie, um bei der Analogie zu bleiben, den Manschettendruck, nur mit dem Unterschied, daß an Stelle eines nur lästigen Klopfens die intermittierende Verstärkung einer oft äußerst heftigen Schmerzempfindung tritt. Der Klopfschmerz tritt ganz im Sinne dieser analogen Erklärung mit Vorliebe dort auf, wo unnachgiebige Teile wie ein Knochen, ein Zahn oder der Nagel des Fingers ein Ausweichen der Spannung unmöglich machen. Bei Entzündungen in allseits lockerem Gewebe tritt er so gut wie nie auf.

Für die Entzündung ist unter anderem jener geschilderte Stoffwechselbrand charakteristisch, dessen katastrophale Folgen bis weit in die Umgebung hinein ausstrahlen. Liegt der Entzündungsherd einer inneren oder äußeren Körperoberfläche benachbart oder in einer solchen, so treten dort in mancher Hinsicht abgewandelte molekularpathologische Erscheinungen auf. Besonderes Interesse verdienen die Exsudate der serösen und synovialen Höhlen.

Bereits 1902 und 1905 veröffentlichte Ritter Resultate kryoskopischer Untersuchungen von eitrigen und eitrig-serösen Ergüssen. Er hatte mit Ausnahme von 3 ihm auffälligen Fällen eitrig-seröser Gonitis mit annähernd isotonischen Ergüssen durchweg osmotische Hypertonien mit Δ -Werten bis zu $-1{,}444^{\circ}$ gefunden. Um über den Vorgang der Exsudatbildung Aufschluß zu gewinnen, unternahm H. Meyer auf Veranlassung von His vergleichende kryoskopische Messungen an serösen (!) Exsudaten und den zugehörigen Blutseren. Er faßt sein Untersuchungsergebnis dahin zusammen, daß

sich zwischen dem Gefrierpunkt des Exsudates und dem des Blutes Differenzen finden, solange das Exsudat im Steigen oder Fallen begriffen sei. Die Gefrierpunktserniedrigung des Ergusses sei bei steigenden Exsudaten geringer, bei fallenden größer und nur bei stationären Exsudaten gleich derjenigen des Blutes.

In langwierigen exakten Untersuchungen haben Schade und seine Mitarbeiter an dem Problem gearbeitet. Nach Verbesserung und Verfeinerung der kryoskopischen Methoden gewannen sie ein höchst umfangreiches und einwandfreies Analysenmaterial. Sie schalteten bei ihren Messungen der Körperflüssigkeiten unter anderen eine nicht unwichtige Fehlerquelle aus, deren sich schon Ritter bewußt war, nämlich die Vernachlässigung der osmotisch durchaus bedeutungsvollen CO_2-Spannung. Die Ergebnisse ihrer Untersuchungen waren in mancher Hinsicht überraschend.

Bei der Mehrzahl der untersuchten serösen (!) Pleuraexsudate wurde der osmotische Druck niedriger gefunden als im Blutserum (Die Eiweißkörper des Blutplasmas können ohne nennenswerten Fehler unberücksichtigt bleiben). Die Differenz im Δ -Wert betrug in einer Untersuchungsreihe bis zu 0,046°. In wenigen Fällen war das Blut hypotonisch gegenüber dem Exsudat mit einer Differenz bis zu 0,019°. Bei einer Genauigkeit der angewandten Meßmethode bis auf 0,008° fallen diese Schwankungen weit außerhalb der Fehlerbreite, sodaß an dem Vorkommen hypo- wie auch hypertonischer seröser Exsudate nicht zu zweifeln ist. Die Empyeme zeigen eindeutige, oft beträchtliche Ueberhöhungen des osmotischen Druckes gegenüber dem Blut. Dabei bestand im allgemeinen ein guter, nach den früheren Ausführungen erklärlicher Parallelismus zur vorhandenen Azidosis und damit ceteris paribus auch zur Schwere der Entzündung.

Auffällig an diesen Resultaten ist das Vorkommen von Hypotonien in serösen Exsudaten. Bei der Mehrzahl der Fälle von osmotischen Unterdrucken der Exsudate betrug die Differenz gegenüber dem Blut etwa 0,002° bis 0,015° gemessen am Δ -Wert.

Die nähere Untersuchung anderer molekularpathologischer Faktoren bei der Entzündung bezüglich ihres Einflusses auf den osmotischen Druck der Körpersäfte, führte zu dem interessanten Ergebnis, daß die entsprechende entzündliche Azidosis, wie sie experimentell durch Zusatz isotonischer Milchsäurelösung zu erzeugen ist, sehr wohl in der Lage ist, jene minimale Herabsetzung im Δ -Wert zu bewirken. Schon bei einer Serumsäuerung bis zu $p_H = 7{,}13$ (normal 7,35!) wird der osmotische Druck gemessen an der Gefrierpunktserniedrigung um 0,021° verstärkt.

Bei der Beurteilung dieses Vorganges dürfte neben der Zurückdrängung der CO_2-Spannung und der Karbonate vielleicht auch der Dissoziationsrückgang der Eiweißkörper bei Annäherung an deren isoelektrischen Punkt in Rechnung zu ziehen sein. Sehr zu beachten ist weiterhin die Tatsache, daß der osmotische Druck auch im Blut während der Exsudatentstehung ganz deutlich entsprechend dem Δ -Wert um 3—4 Hundertstelgrad unter den Normalwert gesunken ist. Die Tendenz des Körpers zur raschen Wiederherstellung normaler Werte im Blute oder gar der Anstieg auf übernormale Werte infolge der alltäglichen klinischen Komplikationen bei Exsudaten wie etwa der mechanischen Atmungs- und Kreislaufbehinderung oder einer Nierenschädigung sind daran schuld, daß meist zur Zeit der Messungen Blut und Exsudatflüssigkeit im strengen Sinne überhaupt nicht mehr vergleichbar sind.

His hatte auf Grund der von H. Meyer gefundenen Hypotonie seröser Pleuraergüsse für die Entstehung der Exsudate vitale Kräfte der Serosazellen angenommen und von einem aktiven Sekretionsvorgang gesprochen. Dem gegenüber konnten Schade und seine Mitarbeiter die osmotische Druckerniedrigung allein durch die Azidität erklären und sogar in vitro an Serum reproduzieren. Sie lehnen die His'sche Sekretionstheorie ab. Der osmotische Druck muß nach dem Gesagten in jedem Fall als ursächlicher Faktor für die Exsudatentstehung ausscheiden. Vorbedingung ist nach Schade die Entzündung eines Gewebsbezirkes, dessen Säftestrom mit einer serösen Höhle kommuniziert. Nach der entzündlichen Ausschwitzung ins Gewebe infolge membranogener Hypoonkie gehorche die Wanderung der Säftemasse rein dem Gesetz des hydraulischen Druckes, der sich ja in erster Linie an großen Oberflächen auswirkt.

Haben die Exsudate seröser Höhlen schon ihre Eigenarten, so gilt dies noch mehr von den Gelenkergüssen. Häbler berichtete von Untersuchungen an entzündlichen Gelenkflüssigkeiten. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle war eine osmotische Hypotonie zu beobachten und zwar auch bei Mitberücksichtigung der zugehörigen CO_2-Spannung. Dabei zeigten sich gemessen am Δ -Wert gegenüber dem Blut Differenzen bis zu 0,04° bei unberücksichtigter CO_2-Spannung, bis zu 0,06° bei Berücksichtigung derselben.

Der Befund der Hypotonie stellt nach den Erfahrungen an Exsudaten seröser Höhlen an sich nichts Auffälliges dar, sie kann in gleicher Weise wie dort durch die p_H-Verschiebung zwanglos erklärt werden. Das Novum liegt darin, daß auch die serös-eitrigen Gelenkergüsse hypotonisch gefunden wurden. Das Gelenk nimmt insofern eine Sonderstellung unter den Körperhöhlen ein, als die

Synovialmembran über eine äußerst gute Kapillarversorgung verfügt, wodurch der Austauschverkehr zwischen Blut und Gelenkflüssigkeit sehr rege ist. Die anfallenden Zerfallsprodukte der entzündlichen Stoffwechselsteigerung können sehr rasch beseitigt werden, eine überschüssige Anhäufung osmotisch wirksamer Teilchen ist kaum oder gar nicht möglich. Therapeutisch macht man sich diesen günstigen anatomischen Bau bei der Anwendung des Kompressionsverbandes bzw. hyperämisierender Mittel zunutze. In beiden Fällen wird eine günstige Wirkung auf die Rückbildung des Ergusses erzielt.

Es wäre völlig verfehlt, in der Bereicherung unserer Erkenntnisse von der Entzündung seitens der physikochemischen Forschungsrichtung nur ein rein theoretisches Wissensgut zu erblicken. Von vorneherein galt es, alle molekularpathologischen Erkenntnisse im Sinne der Bedürfnisse der ärztlichen Tätigkeit auszuwerten bzw. manche bisher vielleicht unbegründete therapeutische Gepflogenheiten wissenschaftlich zu unterbauen. So gesehen, verdient auch die Rolle des osmotischen Druckes bei der Entzündung ein praktisches Interesse.

Alle die Therapie berücksichtigenden Betrachtungen der Einzelvorgänge des Entzündungsablaufes gehen letzten Endes darauf hinaus, diese zu steigern oder zu hemmen. Sie sind dabei von vorneherein festgelegt auf die Beantwortung der Frage, wie weit die verschiedenen Stadien und Prozesse als zweckmäßig zu betrachten sind oder nicht. Denn von einer absoluten Teleologie aller Phasen der Entzündung kann nicht die Rede sein. Ein Großteil muß sub hoc et nunc so und nicht anders verlaufen, unabhängig von dem etwa resultierenden Schaden oder Nutzen. Die Therapie wird also einerseits den Abwehrvorgang, der in der Entzündung unverkennbar ist, zu lenken und zu begünstigen, andererseits jedoch das auch durch sie angerichtete Gewebschaos zu mildern oder zu beseitigen haben. Diese doppelseitige Indikation trifft vor allem bezüglich des osmotischen Druckes zu.

Das wirksamste Abwehrmittel des Organismus ist die Hyperämie. Sie bewerkstelligt molekularpathologisch betrachtet die Wegschaffung der entzündlichen Schlacken und beseitigt damit die osmotische Störung. Nichts liegt näher als der Gedanke, diese Hyperämie zu verstärken, um damit die dystonischen und dysionischen Veränderungen zu bekämpfen und die Eukolloidität wieder herzustellen.

In seinem Buch: „Hyperämie als Heilmittel" schreibt Bier, durch die Stauungshyperämie werde erreicht, „schon vorhandenen Eiter in Serum zu verwandeln". Bei Sehnenscheidenphlegmonen gelinge es, nach kleinen Incisionen durch die Stauungshyperämie „selbst von den ganz in Eiter gebadeten Sehnen noch rund die Hälfte zu retten",

während sie sonst zugrunde gingen. Vom molekularpathologischen Gesichtspunkt aus ist vor allem von einer intermittierenden Behandlung mittels Stauungshyperämie ein günstiger Erfolg zu erhoffen, der klinisch auch tatsächlich erwiesen ist. Die wechselnde Durchtränkung und Entleerung des entzündlichen Bezirkes wirkt in der Art einer Spülung und ist vortrefflich geeignet, das unter Spannung stehende Schuttmaterial aus dem Gefahrenherd herauszubefördern.

Dem gegenüber ist jedoch auch die Erfahrungstatsache verständlich, daß hyperämisierende Mittel im Uebermaß oder an unrichtiger Stelle angewandt schaden können, genau wie die Blutfülle auch schon von sich aus bei stürmischen Entzündungen den Stoffwechselbrand bis zu den größten Hypertonien mit all den schädlichen Folgen schüren kann. Dies gilt insbesondere von den uneröffneten Entzündungen, bei denen für die Beseitigung der Zerfallsprodukte nur der Weg nach dem Körper hin zur Verfügung steht. Hier wird eine Beschränkung der Blutzufuhr evtl. durch Hochlagerung der Glieder unter gleichzeitiger Entlastung durch Spaltung der Entzündung von Vorteil sein. In dicken Weichteilschichten mag vom funktionellen Standpunkt aus das Großzüchten eines Abszesses ziemlich belanglos sein, an der Hand sind dabei schwerste, später unbeeinflußbare Störungen unausbleiblich.

Zusammenfassend gilt von der Hyperämiebehandlung grundsätzlich folgendes: Sie ist dort angebracht, wo der Organismus nur mühselig und langsam um die Wiederherstellung normaler Gewebsbedingungen kämpft d. h. bei chronisch- und subakutentzündlichen Erkrankungen. Sie ist jedoch nur mit Vorsicht angezeigt bzw. überhaupt zu unterlassen, wenn infolge von Abflußbehinderung die Gefahr der Anschoppung und Spannungserhöhung mit folgender fortschreitender Phlegmone oder Einschmelzung besteht d. h. bei nicht eröffneten akuten Entzündungen.

Die Geschichte der Entzündungsbehandlung ist erfüllt von dem „Widerspruch" zwischen den therapeutischen Qualitäten von Wärme und Kälte, wobei der Wert der Kälteanwendung immer wieder in Frage gestellt wurde. Die Esmarch'sche Behandlung mit Eis ist heute wieder fast ganz aufgegeben. Dagegen bestehen einige Bedenken. Die molekularpathologischen Untersuchungen berechtigten zu dem Schluß, daß bei der Entzündung ein Kampf ausgetragen wird zwischen dem Stoffwechselbrand mit der Tendenz zur Störung der physikochemischen Grundwerte und dem Bestreben von Blut und Lymphe, diese Entgleisungen möglichst bald wieder zu beheben. Diese Stoffwechselsteigerung scheint zwar eine biologische Notwendigkeit zu sein, aber der Versuch, die chemischen Vorgänge so weit einzudämmen, daß die Tätigkeit des Blutes bei der Wiederherstel-

lung normaler chemisch-physikalischer Lebensbedingungen der Zelle wenigstens einigermaßen Schritt halten kann, stellt durchaus eine kausale Therapie dar. Der Ablauf der Stoffwechselprozesse wird wie alle chemischen Reaktionen am wirksamsten durch Kälte verlangsamt. Die alten Aerzte haben auf die tief ins Gewebe hineinreichende Abkühlung mittels Eisbehandlung evtl. mit Hochlagerung des erkrankten Gliedes nicht verzichten wollen.

Schade verspricht sich von der gleichzeitigen Anwendung von Kälte und Hitze einen besonders günstigen Erfolg. Durch Kälteeinwirkung im Zentrum der Entzündung würde die Stoffwechselsteigerung an ihrem Hauptsitz eingeschränkt, zugleich würde durch Anwendung von Hitze in der Peripherie die Blutabwehr verstärkt. Er empfiehlt diese geistreiche therapeutische Idee der klinischen Nachprüfung.

Aeltestes ärztliches Erfahrungsgut gipfelt in dem Satz: Ubi pus, ibi evacua. Tatsächlich ist das weitaus wirksamste Mittel gegen die akute Entzündung ihre breite Eröffnung. Schon im Stadium des reinen entzündlichen Oedems steht die Incision in Erwägung. Molekularpathologisch gesehen liegen die Dinge so: Die entzündliche Stoffwechselsteigerung hat zu einer Teilchenvermehrung und damit zu einer Ueberhöhung der osmotischen Spannung geführt, von allen Seiten her erfolgt ein lebhafter Flüssigkeitszustrom, das Gewebe steht unter Druck, auf der anderen Seite sind Blut und Lymphe daran, neben dem schädlichen Agens die anfallenden Schlacken wegzuspülen und anderorts ungefährdet zu entgiften. Dieser Kampf mag eine gewisse Zeit unentschieden bleiben, schließlich wird die eine Seite allmählich die Oberhand gewinnen.

In diesem Zeitpunkt der sich anbahnenden Entscheidung ist es Sache des Arztes, mit erfahrenem Blick dem klinischen Bild den künftigen spontanen Ausgang des Kampfes abzulesen. Fällt die beginnende Entscheidung zugunsten der Hyperämie aus, dann gilt der Grundsatz: Nihil nocere! Hyperämisierende Mittel sind nur mit Vorsicht am Platze. Neigt sich der Kampf auf die Seite der Gewebsnekrose kommt es in weitgehender Abhängigkeit von anatomischen Vorbedingungen zur Bildung einer Phlegmone oder eines Abszesses, dann ist als günstigste Heilmaßnahme die Spaltung des Gewebes angebracht.

Mit einem Schlag steht dem osmotischen Druck ein breiter Weg der Entlastung offen, nachdem der Blut- und Lymphweg versagt hatten oder zunehmend unzulänglich geworden waren. Meist ebenso schlagartig bringt die Abszeßeröffnung eine Wendung des Krankheitsbildes zum Guten. Mit dem osmotischen Druck kehrt in nächster Folge auch die H-Hyperionie wie abgebrochen zur Norm zurück.

Infolge der ungünstigeren anatomischen Vorbedingungen ist die Wirkung der Incisionen bei der Phlegmone zwar ungleich weniger prompt, aber bei rechtzeitiger Ausführung von äußerst guter Wirkung. Wie schon erwähnt gehen die molekularpathologischen Störungen bei der Entzündung bis weit über die makro- und mikroskopischen Veränderungen hinaus. Dies ist gerade bei der Phlegmone in Rechnung zu ziehen.

Punktionsentleerung von Eiter, Stichincisionen mit Drainage oder nachfolgender Saugglockenbehandlung usw. müssen aus molekularpathologischen Gründen bezüglich ihres therapeutischen Erfolges im allgemeinen der breiten Eröffnung unterlegen sein. Gleichfalls aus molekularpathologischen Ueberlegungen heraus erübrigt sich beim kalten Abszeß die breite Spaltung, ganz abgesehen davon, daß sie nach klinischen Erfahrungen äußerst unzweckmäßig wäre.

Unser Wissen um die Rolle des osmotischen Druckes bei der Entzündung sowie die daraus sich ergebenden Ausblicke und Folgerungen für die Therapie sind möglich geworden auf Grund exakter Messungen mittels allmählich verbesserter und verfeinerter Methoden.

Nach van't Hoff (Zschr. f. phys. Chemie 1, 488, 1887) „entspricht der osmotische Druck einer Lösung dem Druck, welchen die gelöste Substanz bei gleicher Molekularbeschaffenheit als Gas oder Dampf im gleichen Volumen und bei derselben Temperatur ausüben würde". Er ist unabhängig von der Natur des Lösungsmittels und gehorcht, soweit es sich um verdünnte Lösungen handelt, den Gasgesetzen, er ist somit eine Funktion der Zahl der gelösten Teilchen.

Analog zu den Verhältnissen bei Gasen erfordert jede Konzentrationserhöhung der Lösung Energie. In dem bekannten Versuch mittels des Pfeffer'schen Osmometers wirkt der hydrostatische Druck der Flüssigkeitssäule des Steigrohres dem osmotischen Druck entgegen, er ist bestrebt der Lösung das Lösungsmittel abzupressen. Sind beide Kräfte im Gleichgewicht, so gibt der Druck der Flüssigkeitssäule das Ausmaß der herrschenden osmotischen Spannung an.

Die direkte Bestimmung des osmotischen Druckes mittels der Niederschlagsmembranen ist wegen der großen Hinfälligkeit dieser Membranen sehr umständlich, abgesehen davon, daß sie die gerade für biologische Zwecke sehr häufig erforderliche Messung kleiner und kleinster Flüssigkeitsmengen nicht gestattet. Von den sonst gebräuchlichen indirekten Methoden muß die Siedepunktsbestimmung ausscheiden. Bedingung für ihre Anwendbarkeit ist vor allem die Unzerstörbarkeit des gelösten Stoffes bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels. Die Anwesenheit koagulierbarer Eiweißkörper macht

dieses Verfahren für unsere vorliegenden Zwecke unanwendbar. Die einzige brauchbare Methode zur Bestimmung des osmotischen Druckes der Körperflüssigkeiten ist die Kryoskopie.

Die Methode der Gefrierpunktsbestimmung unterscheidet sich prinzipiell insofern nicht von den beiden genannten, als sie ebenfalls darauf beruht, die Konzentration einer Lösung und damit deren osmotischen Druck zu ändern. Sowohl bei der Siedepunkts- als auch bei der Gefrierpunktsmethode wird eine Konzentrationsarbeit geleistet. Im ersten Fall wird sie durch die Verdampfungswärme geleistet, im zweiten Fall auf Kosten der latenten Schmelzwärme. Dementsprechend gehen der osmotische Druck und die Gefrierpunktserniedrigung einander parallel. Für Wasser beträgt die molekulare Gefrierpunktserniedrigung 1,85°. Dies entspricht einem osmotischen Druck von 22,4 Atmosphären. 1/1000° bedeutet demnach 0,012 Atmosphären oder 9,2 mm Hg.

Mehr in Anlehnung an die praktische Ausführung kryoskopischer Messungen kann man sich die Beziehungen, die zwischen osmotischem Druck und Gefriertemperatur bestehen, durch das Dampfspannungsgleichgewicht vergegenwärtigen, das bestehen oder sich herstellen muß, wenn eine Lösung und der feste Aggregatzustand des Lösungsmittels koexistieren sollen. Wasser und Eis können bei 0° deshalb neben einander vorhanden sein, weil über beiden gleicher Dampfdruck besteht. Beim Gefrieren verdünnter Lösungen friert stets zuerst das Lösungsmittel aus, bei wässerigen Lösungen in Form von Eis. Dieses kann oberhalb der Gefriertemperatur der Lösung wegen des ungleichen Dampfdruckes nicht mit der Lösung koexistieren. Es würde Eis verdampfen und sich über der Lösung zu Wasser kondensieren. Erst bei einer niedrigeren Temperatur, nämlich der Gefriertemperatur der betreffenden Lösung, besteht über Eis und Lösung gleich starke Dampfspannung. Und erst unter diesen Umständen wird das Gefrieren ermöglicht.

Wie bereits erwähnt friert bei Abkühlung verdünnter wässeriger Lösungen zuerst Wasser aus. Die Konzentration des Lösungsrestes wird sich entsprechend erhöhen. Unter fortschreitendem Wärmeentzug wird daher der Erstarrungspunkt immer mehr absinken. Diese Tatsache ist von grundsätzlicher Bedeutung bei der Kryoskopie und stellt gewisse Anforderungen an deren Ausführung. Schließlich wird bei einer bestimmten Temperatur (eutektischer Punkt) eine für diese Temperatur genau gesättigte Lösung entstehen, bei weiterer Wärmeentziehung fällt gleichzeitig Eis und festes Salz als Gemenge (Kryohydrat) aus.

Bei Unterkühlung unter den Gefrierpunkt tritt häufig noch keine Eisbildung ein (Ueberschreitungserscheinung). Es wird jene Tem-

peratur unterschritten, bei der feste und flüssige Phase eines Körpers beginnen, im Gleichgewicht zu sein. Man kann diesen metastabilen Zustand, wie Ostwald (Zschr. f. phys. Chemie 22, 302, 1907) ihn nannte, jederzeit durch Zusatz einer Spur der zweiten Phase („Impfung") in den stabilen Zustand überführen. Zugleich wird durch die freiwerdende latente Schmelzwärme die Temperatur ansteigen und, wenn die Wärmeabgabe an die Umgebung nicht allzu groß ist, wird sich eine länger dauernde Temperaturkonstanz einstellen.

Bei allen kryoskopischen Untersuchungen von Körperflüssigkeiten ist zu bedenken, daß jeweils nur der bei der Gefriertemperatur herrschende osmotische Druck gemessen wird. Die Dissoziationsgleichgewichte der vorhandenen Elektrolyte ändern sich bei den verschiedenen Temperaturen, sodaß es auch nicht möglich ist, etwa den bei der Gefriertemperatur gemessenen osmotischen Druck ohne weiteres unter Zuhilfenahme der Gay-Lussac'schen Zahl auf die Körpertemperatur umzurechnen.

Die Kryoskopie ist vor allem von Beckmann gefördert worden. Unter der Voraussetzung des Vorhandenseins einer genügenden Menge Flüssigkeit ist der von ihm angegebene und später verbesserte Apparat im allgemeinen für unsere Zwecke geeignet. (S. Abb. S. 29).

Das innerste Gefäß, Gefriergefäß genannt, trägt oben einen seitlichen Stutzen und ist knapp von einem zweiten umgeben. Der zwischen beiden befindliche Luftmantel ist vorzüglich in der Lage, abrupte Wärmeaustauschvorgänge mit der Umgebung des Gefriergefäßes unmöglich zu machen. Das Ganze steht in einem großen Kühlgefäß. Um diesen Behälter gegen thermische Einflüsse der Außenluft zu isolieren, umgibt man ihn zweckmäßig mit einer starken Umhüllung von Filz. Das Untersuchungsmaterial wird in das innerste Gefäß eingebracht, in dem sich zentral ein metastatisches Thermometer befindet, das meist in Hundertstelgrade geteilt ist (Tausendstelgrade können geschätzt werden). Das Thermometer ist in der Mitte des Verschlußkorkes befestigt. Ein zweites Loch in diesem Stopfen dient einem Platinrührer mit Glasgriff als Führung. In das äußere Gefäß kommt eine Kältemischung.

Der Gang der Untersuchung ist folgender:

Das Kühlbad wird aus einer Mischung von Wasser, Eisstückchen und soviel Kochsalz hergestellt, daß seine Temperatur beim Rühren 2—3° unter die zu erwartende Gefriertemperatur zu liegen kommt. Sie ist durch Zusatz von Kochsalz bzw. Eis und Rühren möglichst konstant zu erhalten. An Untersuchungsmaterial sind je nach der Größe des Quecksilberreservoirs 5—10 ccm nötig (das

Quecksilber gefäß muß völlig eintauchen!) Zu Beginn der Messung wird der Rührer in Betrieb gesetzt. Es ist von großer Wichtigkeit, daß der Rührer gleichmäßig arbeitet (etwa 15 Hin- und Herbewegungen in 10 Sekunden!) und weder an der Glaswand noch am Thermometer schleift. Dadurch wird eine stets gleichbleibende Versuchsbedingung erreicht, die darin besteht, daß ein völliger Wärmeausgleich innerhalb des Gefrierrohrinhaltes herrscht. Dies ist vor allem im Moment des Gefrierens unerläßliche Bedingung eines einwandfreien Meßresultates. Das Rühren wird am besten elektromagnetisch bewerkstelligt. Die Stromunterbrechung geschieht am einfachsten durch ein Mälzl'sches Metronom oder durch den Perpendikel einer Wanduhr, der zwei seitliche Platinkontakte berührt. Im letzteren Fall stört oft der Oeffnungsfunke, er kann verringert werden durch einen parallel geschalteten Kondensator.

In einem Vorversuch wird der Gefrierpunkt der Lösung annähernd ermittelt. Zu diesem Zweck taucht man das Gefrierrohr unter ständigem Rühren durch einen Ausschnitt im Deckel des Kühlgefäßes direkt in das Kühlbad ein. Sollte bei einer Temperatur von mehr als 0,5° unter dem zu erwartenden Gefrierpunkt noch kein Auskristallisieren eingesetzt haben, so wird die Unterkühlung mittels eines Impfstiftes aufgehoben. Dies geschieht in der Weise, daß man an dem einen Ende eines Glasrohres Lösungsmittel angefrieren läßt und damit den eintauchenden Teil des Rührers streift, worauf Gefrieren eintritt. Unter der Wirkung der freiwerdenden latenten Schmelzwärme steigt der Quecksilberfaden an. Die Maximaltemperatur, die einige Zeit konstant bleibt, liest man als Gefrierpunkt ab. Da es sich bei den Körperflüssigkeiten um Lösungen handelt, so werden diese durch Eisabscheidung konzentrierter, was nach vorübergehender Temperaturkonstanz zu einem langsamen Wiederabsinken des Quecksilberfadens führt.

Nach Wiederauftauchen durch die Handwärme oder durch die Außentemperatur wird das Gefrierrohr in den Luftmantel eingesetzt und zur exakten Bestimmung des Δ -Wertes neuerdings abgekühlt unter genauer Einhaltung einer bestimmten Temperatur für das Impfen (gewöhnlich 0,5—1° Unterkühlung!) In gleicher Weise wie im Vorversuch wird wieder die höchstabgelesene Temperatur als Gefrierpunkt notiert.

Im einzelnen sind noch einige wichtige Dinge zu beachten. Vor allem in Reihenuntersuchungen ist unter allen Umständen darauf zu sehen. daß stets unter möglichst gleichen Versuchsbedingungen gearbeitet wird. Dies gilt namentlich bezüglich der Menge an Untersuchungsmaterial, bezüglich der Eintauchtiefe des Thermometers sowie der Geschwindigkeit und der Hubhöhe des Rührers. Durch die

Bestimmung des Gefrierpunktes des Lösungsmittels, in unserem Fall des Wassers, wird der nicht seltene Fehler des Thermometers, der durch Verschiebung des Nullpunktes entsteht, zwar nicht bei der einzelnen Messung vermieden, jedoch in der Differenz eliminiert.

Die angegebene Versuchsanordnung wird allgemein zur Bestimmung des Gefrierpunktes benützt, sie liefert recht brauchbare Resultate. Bei Einhaltung aller Vorsichtsmaßregeln läßt sich mit dem Apparat eine Genauigkeit von 0,005°—0,01° erzielen. Nur ein höchst sorgfältiges Arbeiten und längere Uebung ermöglichen Messungen bis zu 0,001° Genauigkeit.

Um die gleiche Zeit, als Beckmann mit Neuerungen für seine Apparatur beschäftigt war, haben andere Forscher, darunter Nernst und Abegg sowie der Meister der Präzisionskryoskopie, Raoult, daran gearbeitet, wichtige Fehlerquellen auszumerzen. Auf den wichtigsten, den Einfluß der Temperatur des Kühlbades auf den beobachteten Gefrierpunkt, sei hier kurz eingegangen.

Die genannten Forscher fanden, daß der wahre Gefrierpunkt dann am sichersten zu ermitteln ist, wenn ihm die sogenannte Konvergenztemperatur der gegebenen Versuchsanordnung möglichst genähert ist. Darunter versteht man die Temperatur, der die zu untersuchende Flüssigkeit unter der Wirkung des Abkühlens und des Rührens asymptotisch zustrebt bzw. zustreben würde, wenn kein Gefrieren einträte. Die Differenz zwischen der allenfalls fehlerhaft ermittelten, also scheinbaren Gefriertemperatur und der wahren ist abhängig von dem Verhältnis der Geschwindigkeit, mit der sich die Wärmeaustauschvorgänge zwischen Gefrierrohrinhalt und Kühlbad vollziehen, zur Erwärmungsgeschwindigkeit durch Eisbildung. Der zweite Faktor ist an sich unbeeinflußbar, er hört jedoch auf, eine Fehlerquelle darzustellen, wenn der erste gleich Null wird, d.h. wenn im Moment des Gefrierens jeder Wärmeaustausch zwischen Untersuchungsmaterial und seiner Umgebung, namentlich der Kältemischung, unterbleibt. Dies ist dann der Fall, wenn man „die Konvergenztemperatur des Gefriergefäßes mit der Temperatur, bei der das Gefrieren stattfinden soll, zusammenfallen läßt" (Raoult, Zschr. f. phys. Chemie 27, 635, 1898).

Bei gegebener Apparatur und Rührung ist die Konvergenztemperatur weitgehend eine Funktion der Temperatur des Kühlbades, beide gehen einander annähernd parallel. Die Bestimmung der Konvergenztemperatur geschieht nach Beckmann in der Weise, daß ganz nach den Regeln des üblichen Untersuchungsganges, jedoch ohne Impfen, abgewartet wird, bis die Temperatur des Gefriergefäßes völlig stationär geworden ist. Die dann abgelesene Temperatur ist die den

Versuchsbedingungen entsprechende Konvergenztemperatur. Durch Impfen wird nun gleich das Gefrieren eingeleitet und der Erstarrungspunkt annähernd bestimmt. Um die Differenz zwischen diesem und der Konvergenztemperatur wird das Kältebad für den Hauptversuch erhöht. Bei dessen Ausführung stellt sich nun das Thermometer sehr lange konstant bei der wahren Gefriertemperatur ein. Für die Temperaturen in der Nähe von 0° liegt beim üblichen Beckmann'schen Apparat die Konvergenztemperatur etwa 0,3° über der Temperatur der Kältemischung.

Verbesserungen seines Apparates traf Beckmann vor allem an der ursprünglich mit der Hand betätigten Rührvorrichtung. Um ein gleichmäßiges und von subjektiven Momenten unabhängiges Rühren zu ermöglichen, bediente er sich eines Uhrwerkes oder eines Elektromagneten. Die Verwendung des Elektromagneten erlaubte eine Modifikation des Rührers. Dieser wurde ganz in das Innere des Gefriergefäßes verlegt. Angriffspunkt des Magneten ist ein mit Platin oder Email überzogener Eisenring, an diesem befestigt tragen zwei in die Flüssigkeit eintauchende Platindrähte zwei Drahtringe aus gleichem Material. Eine weitere Neuerung war ferner die Fortlassung des seitlichen Stutzens.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß Schade und seine Mitarbeiter bei ihren vergleichenden Messungen des osmotischen Druckes in Blut und Exsudatflüssigkeiten eine schon Ritter aufgefallene Fehlerquelle ausschalteten, nämlich die Vernachlässigung der CO_2-Spannung. Durch entsprechende Maßnahmen bei der Gewinnung des Untersuchungsmaterials sowie durch Ergänzung und Abwandlung der Beckmann'schen Anordnung gelang ihnen eine einwandfreie Mitberücksichtigung der CO_2-Spannung.

Bei der Gewinnung des Materials bedienten sie sich eines sogenannten Vorlegegefäßes, einer Röhre von etwa 50 ccm Inhalt und spitz zulaufenden mit Hähnen versehenen Enden. Beim Füllen dieses Gefäßes bleibt in einer in der Mitte angebrachten, nach oben zu haltenden Ausbauchung etwas Luft. Nach Verschluß der beiden Hähne wird die Luft durch Drehen des Rohres in den Hauptraum des Vorlegegefäßes übergeführt und durch Bewegungen zu möglichst innigem Gasausgleich mit dem Exsudat veranlaßt. Nach vorheriger Zurückbringung des Gases in die Ausbauchung wird die Flüssigkeit einige Male erneuert. Durch abermaliges Hin- und Herbewegen der Gasblase gelingt es, ihren CO_2-Gehalt dem des Exsudates voll anzugleichen.

Bei der Gefrierpunktsbestimmung wird aus einem Gasometer ein Gasgemisch von dem durch Analyse der Gasblase ermittelten CO_2-Gehalt durch die Untersuchungsflüssigkeit geperlt. Vorher wird die-

ses durch eine Kühlschlange geleitet, die entweder in eine eigene Kältemischung oder in die Gefrierlösung selbst eintaucht. Die Ableitung des durchperlenden Gases geschieht entweder durch den seitlichen Stutzen oder unter Fortlassung desselben durch ein geeignetes Rohr neben dem Thermometer und der Rührung. Nach der Impfung ist die Gasdurchleitung einzustellen, damit die thermischen Vorgänge beim Gefrieren nicht beeinflußt werden. Um störende Nebenerscheinungen seitens der aufsteigenden Gasblasen zu vermeiden, wurde die obere Hälfte des Gefriergefäßes stärker erweitert.

Schade und seine Mitarbeiter nahmen meist je zwei Messungen vor. Bei der einen berücksichtigten sie die CO_2-Spannung, bei der anderen schalteten sie dieselbe aus, indem sie nach der Vorschrift von Koranyi die Flüssigkeit mindestens eine Viertelstunde mit Luft durchperlten.

Von Abegg, Raoult, Loomis und anderen sind Präzisionskryoskope angegeben worden, die jedoch für biologische Untersuchungen wenig Bedeutung erlangt haben. Sie benötigen eine verhältnismäßig große Menge Untersuchungsmaterial. Weitere Gründe für ihre Ablehnung bei biologischen Untersuchungen waren ihre Unhandlichkeit sowie der Umstand, daß sie Teil für Teil gesondert geeicht werden müssen.

Schon sehr früh regte sich das Bedürfnis nach kryoskopischen Verfahren an Hand kleiner und kleinster Flüssigkeitsmengen.

Kinoshita saugte die zu untersuchende Flüssigkeit mit einer Schicht Filtrierpapier auf und wickelte diese um das Quecksilbergefäß. Unter Fortlassung des Rührers ist die Apparatur im übrigen die Beckmann'sche. Abgesehen davon, daß immer noch 3—4 ccm Flüssigkeit nötig sind, haftet der Anordnung in der sehr kurzen Verweildauer der Temperatur beim Gefrierpunkt der Untersuchungsflüssigkeit ein prinzipieller Fehler an. Entweder vermag die freiwerdende latente Schmelzwärme den Wärmeverlust nicht zu decken oder die Erstarrung kommt nicht entsprechend dem Unterkühlungsgrad zum Stillstand und die Lösung wird konzentrierter. Die Brauchbarkeit der Beckmann'schen Methode gründet sich gerade auf die hinreichende Kompensation der thermischen Vorgänge und die dadurch erzielte länger dauernde Konstanz der Gefriertemperatur.

Guye und Bodgan sowie Burian und Drucker suchten die nötige Menge an Untersuchungsmaterial dadurch zu reduzieren, daß sie Thermometer mit sehr kurzem Quecksilbergefäß verwandten. Bei 9 mm Länge und 4,5 mm Querdurchmesser erzielten die beiden erstgenannten Forscher eine Gradlänge von ungefähr 1 cm. Burian und Drucker benutzten ein Quecksilberreservoir von 9 mm Länge und

7 mm Durchmesser. Sie gestalteten die Kapillare so eng, daß eine Gradlänge von 2,7 cm resultierte. Bei diesen beiden Verfahren genügt eine Flüssigkeitsmenge von 1—1,5 ccm. Damit ist wohl für dieses Prinzip die unterste Grenze der Flüssigkeitsmenge erreicht, deren Temperatur mit Quecksilberthermometern bei der peinlichsten Einhaltung aller Vorschriften mit noch erträglicher Fehlerbreite gemessen werden kann (0,005° bei Burian und Drucker, im günstigsten Fall 0,01° bei Guye und Bodgan!).

Unter Ausnützung eines neuen Prinzips versuchten Drucker und Schreiner mit kleinsten Mengen auszukommen. Dadurch daß sie die Temperaturmessung außerhalb des Untersuchungsobjektes vornahmen, bekam ihre Methode große Aehnlichkeit mit der allgemein üblichen Schmelzpunktsbestimmung.

Ein Beckmannthermometer mit $^1/_{50}$°-Einteilung taucht in eine ungefähr 20%-Glycerinlösung. In dieser befindet sich außer dem Rührer ein schlangenförmig gewundenes Rohr, das von einer Kühlflüssigkeit durchströmt wird. Das Untersuchungsröhrchen von der Form der Schmelzpunktkapillaren wird mit Kautschukringen am Quecksilbergefäß befestigt.

Die Einführung der zu untersuchenden Flüssigkeit geschieht mittels einer Kapillarpipette. Das Prinzip des Untersuchungsganges besteht darin, daß unter langsamem Erwärmen der wenigstens zum Teil gefrorenen Lösung das Verschwinden der letzten (!) Eiskriställchen abgewartet und die dabei herrschende Temperatur gemessen wird. Es ist von grundsätzlicher Bedeutung, daß in diesem Moment Thermometerreservoir und Untersuchungsmaterial gleiche Temperatur haben. Dies läßt sich deshalb schwer und nur durch äußerst langsames Annähern an den Gefrierpunkt erreichen, weil das zu schmelzende Eis ungleich mehr Wärme verbraucht als die Temperaturerhöhung des Thermometers. Daraus ergibt sich, daß nur kleinste Flüssigkeitsmengen verwendet werden dürfen (0,005 ccm), was ganz unserem Wunsche entgegenkommt. Die Fehlerbreite beträgt jedoch mindestens 0,02°.

Die Einschränkung der benötigten Flüssigkeitsmenge läuft letzten Endes darauf hinaus — wenigstens beim Beckmann'schen und diesem verwandten Verfahren —, daß sie der zu großen Trägheit und Wärmekapazität der Quecksilberthermometer Rechnung zu tragen hat. Die Anforderung nach möglichst geringer Trägheit und Wärmekapazität wird am besten von einem elektrischen Thermometer (Thermoelement) erfüllt. Hier kann die Masse so klein gewählt werden daß — innerhalb einer gewissen Fehlerbreite — eine ziemlich vollständige Abhängigkeit von der Temperatur der zu untersuchenden Flüssigkeit zustande kommt.

Bereits Hausrath, Salge und Dieter benutzten in ihren kryoskopischen Verfahren Thermoelemente. Ausgehend von Erfahrungen an Apparaten der genannten Forscher arbeitete Eybers im Schadeschen Institut an dem Ausbau einer thermoelektrischen Kryoskopie. Seine Apparatur wurde im gleichen Institut von Th. Detlev noch weiter verbessert und zu einer durchaus brauchbaren Methode entwickelt. (Siehe Abb. S. 29).

Das Prinzip der thermoelektrischen Kryoskopie ist kurz folgendes:

Von den beiden Lötstellen einer Eisen-Konstantan-Schleife taucht die eine in destilliertes Wasser, die andere in die Untersuchungsflüssigkeit. Durch den Temperaturunterschied im Moment des Gefrierens beider Flüssigkeiten entstehen thermoelektrische Kräfte, die mittels eines Spiegelgalvanometers gemessen werden.

Die verwendete Apparatur besteht aus einem Vergleichselement und einem Meßelement. Ersteres stellt nichts anderes dar als ein Beckmann'sches Kryoskop, zwischen dessen Thermometer und Rührer die eine Lötstelle in destilliertes Wasser taucht. Das Meßelement ist entsprechend der Aufgabe, mit möglichst geringen Flüssigkeitsmengen auszukommen, gebaut. (S. Abb.!). Durch den Deckel des Kühlgefäßes ist befestigt mittels eines Einsatzstückes das Mantelgefäß in die Kühlflüssigkeit eingelassen, in die außerdem noch ein Thermometer und ein Rührer eintauchen. Durch die mittlere Bohrung des Einsatzstückes ist ein Thermoelement eingeführt, dessen Lötstelle völlig frei in den Gefrierbecher ragt. In der Form eines Kelches gehalten, besteht dieser aus äußerst dünnwandigem Glas und hat einen Inhalt von 0,1—0,15 ccm. Durch eine zweite Bohrung im Einsatzstück kann das Impfen vorgenommen werden, in einer dritten ist der Gefrierbecherhalter befestigt.

Der empfindlichste und daher von den größten Fehlermöglichkeiten behaftete Teil sind die Thermoelemente. Die beiden Drähte befinden sich einzeln in Glaskapillaren. Durch eine rein empirisch gefundene zweckmäßige Verlötung und Isolierung werden die Elemente zu äußerst brauchbaren Temperaturanzeigern.

Die Drähte der beiden Thermoelemente werden zu einer Kontaktstelle geleitet. Die beiden Konstantandrähte tauchen in die Schenkel eines Quecksilber-U-Röhrchens, die beiden Eisendrähte in je einen Schenkel zweier weiterer U-Röhrchen, die Ableitung zum Galvanometer geschieht von den beiden freibleibenden Schenkeln aus mittels Kupferdrähte. Um das Auftreten störender Thermoströme durch Temperaturunterschiede an den Kontakten zu verhindern, sind die U-Röhrchen in Paraffin eingebettet.

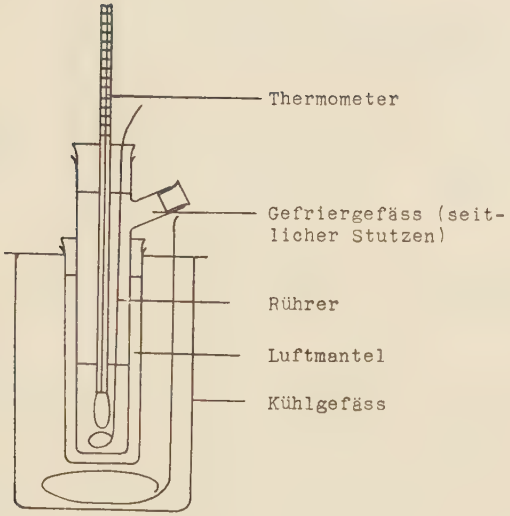
Der Messung geht die Eichung der Elemente durch Bestimmung des Gefrierpunktes bekannter Lösungen voraus. Die Handhabung des Vergleichselementes ist die des Beckmann'schen Apparates. Beide Elemente werden gleichzeitig unterkühlt. Geimpft wird bei einer Unterkühlung der Meßflüssigkeit um 0,5°. Der Lichtstrahl des Galvanometers bewegt sich dann bis zum Gefrierpunkt der Lösung, wo er längere Zeit stehen bleibt.

Bei einer benötigten Flüssigkeitsmenge von 0,1—0,15 ccm läßt sich mit der kurz beschriebenen Apparatur die Gefrierpunktsbestimmung mit einer durchschnittlichen Genauigkeit bis auf 0,01—0,02° ausführen:

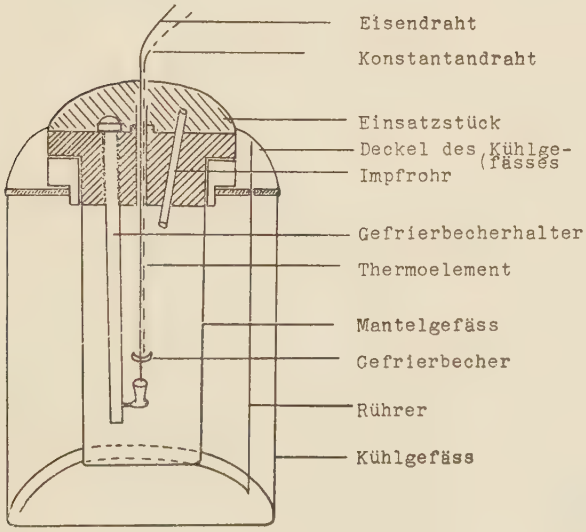
Orientierende Zusammenfassung:

Im ersten Teil der Arbeit wurde die Rolle des osmotischen Druckes bei der Entzündung abgehandelt: Dabei wurde ein Ueberblick gegeben über normale physikochemische Verhältnisse im Gewebe. Sodann war der osmotische Druck im fixen Gewebe bei akuten und chronischen Entzündungen Gegenstand der Ausführungen. Dabei wurde auch kurz der Entzündungsschmerz und seine Beziehung zur osmotischen Spannung gestreift. Diesen Darlegungen folgten solche über die osmotischen Verhältnisse in Exsudaten seröser und synovialer Höhlen. Schließlich wurde auch auf therapeutische Folgerungen aus dem Gesagten eingegangen.

Im zweiten Teil wurden kryoskopische Methoden beschrieben und kritisiert.



Kryoskop nach Beckmann



Messelement nach Detlev

Literaturverzeichnis

Abegg	Gefrierpunktserniedrigungen sehr verdünnter Lösungen. Zschr. f. phys. Chemie 20, 207, 1896
Abel	Kryoskopische Messungen an Salzen einwertiger Metalle. Dissertation, Technische Hochschule Braunschweig 1929
Beckmann	Beiträge zur Bestimmung von Molekulargrößen VII. Zschr. f. phys. Chemie 44, 161, 1903
Bier	Hyperämie als Heilmittel, 4. Aufl. 1906 (Zitiert nach Schade, Die Molekularpathologie der Entzündung!)
Botazzi	Der Harn und die übrigen Ausscheidungen und Körperflüssigkeiten, Bd. 2 (Zitiert nach Häbler, Die Physikochemie der Entzündung und der Wundheilung!)
Braun	Experimentelle Untersuchungen und Erfahrungen über Infiltrationsanästhesie. Arch. f. klin. Chir. 57, 370, 1898
Braun u. Heinze	Experimentelle Untersuchungen über Infiltrationsanästhesie. Arch. f. Pathol. Anat. u. Physiol. 153, 466, 1898
Bricker	Zur Lehre von der Entzündung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 129, 122, 1928
Burian u. Drucker	Gefrierpunktsmessungen an kleinen Flüssigkeitsmengen. Zbl. f. Physiol. 23, 772, 1909
Dieter	Ueber den Zusammenhang zwischen osmotischem Druck, Blutdruck, insbesondere Kapillardruck, und Augendruck nach neuen experimentellen und klinischen Untersuchungen. Arch. f. Augenheilk. 95, 179, 1925
Drucker u. Schreiner	Mikroskopische Versuche. Biol. Zbl. 33, 99 1913
Ebbecke	Referatvortrag auf der 89. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte. Naturwiss. 14, 1134, 1926

Eden	Vorgänge der Entzündung und ihre Behandlung im Bilde der physikalischen Chemie. Dsch. Zschr. f. Chir. 170, 209, 1922
Eucken	Lehrbuch der chemischen Physik, Leipzig 1930
Eybers	Eine neue Methode der Gefrierpunktsbestimmung kleinster Flüssigkeitsmengen. Inaugural-Dissertation, Kiel 1926
Geßler	Ueber die Gewebsatmung bei der Entzündung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 91, 366, 1921
Geßler	Untersuchungen über Entzündung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. 163, 456, 1931
Gionotti	Arch. di Sci. biol. 13 (Zitiert nach Geßler, Untersuchung über Entzündung!)
Groll	Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entzündung. Krkh. fschg. 1, 59, 1925
Groll	Die Sauerstoffatmung des überlebenden Gewebes bei Reizung, Alteration und Entzündung. Klin. Wschr. 6, 30, 1927
Guye u. Bodgan	Journ. de chim. phys. 1, 385, 1903 (Zitiert nach Burian und Drucker, Gefrierpunktsmessungen an kleinen Flüssigkeitsmengen)
Häbler u. Weber	Zur Frage des Gefälles des osmotischen Drukkes und der H-Ionenkonzentration im arteriellen, Pfortader- und Lebervenenblut und zur Methodik ihrer Messung. Biochem. Zschr. 195, 367, 1928
Häbler	Die Physikochemie der Entzündung u. Wundheilung. Erg. d. Chir. u. Orthop. 21, 421, 1928
Häbler	Untersuchungen zur Molekularpathologie der Gelenkexsudate. Arch. f. klin. Chir. 156, 20, 1930
Hausrath	Eine Differentialmethode zur Bestimmung kleiner Gefrierpunktsdepressionen. Annalen d. Physik (4) 9, 522, 1902
His	Bemerkungen zu vorstehender (Siehe Meyer!) Arbeit. Dsch. Arch. f. klin. Med. 85, 164, 1905

Höber	Die physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe, 6. Aufl., Leipzig 1926
Hoff u. Leuwer	Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Kapillaren des Menschen. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 51, 1, 1926
Kinoshita	Ueber eine Modifikation des kryoskopischen Verfahrens für Untersuchung kleiner Flüssigkeitsmengen. Biochem. Zschr. 12, 390, 1908
Koranyi	Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck tierischer Flüssigkeiten. Zschr. f. klin. Med. 33, 1, 1897
Krehl-Marchand	Handbuch der Allgemeinen Pathologie IV. Bd. 1. Abt. S. 199: Das entzündliche Exsudat.
Lexer	Lehrbuch der Allgemeinen Chirurgie, 19. Aufl. Stuttgart 1931, Bd. 1, S. 149
Loomis	Ueber ein exaktes Verfahren bei der Bestimmung von Gefrierpunktserniedrigungen. Annalen d. Physik u. Chemie, N. F. Bd. 51, 500, 1894
Meyer	Physikalisch - chemische Untersuchungen an Ergüssen in Körperhöhlen. Dsch. Arch. f. klin. Med. 85, 149, 1905
Nernst u. Abegg	Ueber den Gefrierpunkt verdünnter Lösungen. Zschr. f. phys. Chemie, 15, 681, 1894
Ostwald-Luther	Hand- und Hilfsbuch zur Ausführung physikochemischer Messungen, 4. Aufl., Leipzig 1925
Raoult	Ueber Präzisionskryoskopie sowie einige Anwendungen derselben auf wässerige Lösungen. Zschr. f. phys. Chemie 27, 617, 1898
Ritter	Die natürlichen schmerzlindernden Mittel des Organismus. Arch. f. klin. Chir. 68, 42, 1902
Ritter	Die Entstehung der entzündlichen Hyperämie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 14, 235, 1905
Salge	Die physikalischen Erscheinungen des Blutes beim gesunden und kranken Säugling. Zschr. f. Kinderheilk. 1, 126, 1911

Salge	Ueber die Technik der Bestimmung des Gefrierpunktes mit kleinen Flüssigkeitsmengen. Zschr. f. Kinderheilk. 34, 330, 1923
Schade u. seine Mitarbeiter	Weitere Untersuchungen zur Molekularpathologie der Entzündung: Die Exsudate. Zschr. f. d. ges. exper. Med. 49, 334, 1926
Schade	Ueber Quellungsphysiologie und Oedementstehung. Erg. d. Inneren Med. u. Kinderheilkunde 32, 425, 1927
Schade	Physikalische Chemie und Chirurgie. Zbl. f. Chir. 58, 981, 1931
Schade	Die Molekularpathologie der Entzündung, Dresden und Leipzig, 1935
Virchow	Handbuch der Speziellen Pathologie und Therapie. 1. Bd. Erlangen, 1854.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Dozent Dr. Schörcher für die Anweisung des interessanten Themas sowie für die Anteilnahme, die er meiner Arbeit entgegenbrachte, auf diesem Wege meinen ergebenen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Als Sohn der Bauerseheleute Matthias und Theresia Funk in Irgertsheim wurde ich dortselbst am 13. Februar 1914 geboren. Meine erste Erziehung genoß ich im elterlichen Haus. Vom Frühjahr 1920 bis zum Frühjahr 1925 besuchte ich die Volksschule meines Heimatortes, daran anschließend das Humanistische Gymnasium Eichstätt, wo ich am 22. März 1934 das Reifezeugnis erlangte.

Ich belegte zunächst zwei Semester an der Philosophisch-theologischen Hochschule Eichstätt und ein Semester an der Universität Tübingen Philosophie. Vom 1. November 1935 bis 31. März 1937 leistete ich Wehrdienst bei der 13/ I. R. 63 Ingolstadt und bei der San.-Abt. 27 Augsburg, Sanitätsstaffel Ingolstadt. In den folgenden acht Semestern studierte ich Medizin an den Universitäten München, Würzburg, Bonn und Wien. Zwei der früheren Semester wurden auf das medizinische Studium angerechnet. Am 20. September 1940 beendete ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München.